

## ЦИТОКИНОВАЯ СИСТЕМА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

*А.З. Азарова*

---

Представлены данные о состоянии некоторых показателей цитокиновой системы у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперплазии эндометрия.

*Ключевые слова:* гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ); цитокины; интерлейкины.

В последние годы отмечается четкая тенденция к росту частоты гиперпластических процессов (ГП) у женщин, которые занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний [1–3].

Эндометрий является уникальной морфологической структурой чувствительной для стероидных гормонов, и подвергается в репродуктивном возрасте регулярным циклическим изменениям [4, 5].

Помимо традиционно важных клинических аспектов гиперплазии эндометрия (ГПЭ), не меньший интерес представляют новые концепции ее патогенеза. При развитии ГПЭ происходит локальное либо системное снижение защитных механизмов. В этой связи относительно новым объектом исследований ГПЭ стало изучение продукции и накопления цитокинов (посредников в развитии воспалительных реакций), которые влияют на процессы пролиферации, дифференцировки различных

Таблица 1 – Показатели цитокинов в плазме крови у женщин

Группа	Статистические показатели	Анализируемые показатели		
		ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Здоровые, n = 20	M $\pm$ m	1,72 0,112	1,56 0,147	2,454 0,201
Без ГПЭ, n = 25	M $\pm$ m <i>P</i> <sub>2-1</sub>	4,013 0,283 < 0,01	1,32 0,151 > 0,05	6,49 0,43 < 0,05
Простая неатипичная ГЭ, n = 41	M $\pm$ m <i>P</i> <sub>3-1</sub> <i>P</i> <sub>3-2</sub>	3,679 0,321 < 0,05 > 0,05	0,931 0,098 < 0,05 > 0,05	10,188 1,61 < 0,001 < 0,05
Сложная неатипичная ГЭ, n = 30	M $\pm$ m <i>P</i> <sub>4-1</sub> <i>P</i> <sub>4-2</sub>	4,31 0,301 < 0,01 > 0,05	0,768 0,081 < 0,01 < 0,05	20,12 2,62 < 0,001 < 0,001
Простая атипичная ГЭ, n = 28	M $\pm$ m <i>P</i> <sub>5-1</sub> <i>P</i> <sub>5-2</sub>	6,22 0,71 < 0,001 < 0,05	0,631 0,072 < 0,01 < 0,05	27,6 3,1 < 0,001 < 0,001
Сложная атипичная ГЭ, n = 8	M $\pm$ m <i>P</i> <sub>5-1</sub> <i>P</i> <sub>5-2</sub>	12,1 3,2 < 0,001 < 0,001	0,541 0,074 < 0,01 < 0,05	28,5 4,1 < 0,001 < 0,001
Аденокарцинома, n = 5	M $\pm$ m <i>P</i> <sub>7-1</sub> <i>P</i> <sub>7-2</sub>	13,1 3,3 < 0,001 < 0,001	0,463 0,081 < 0,001 < 0,01	46,1 7,21 < 0,001 < 0,01

клеток. Изменения синтеза и выделения цитокинов может стать не только причиной иммунодефицита, но и влиять прямо и опосредованно на процессы пролиферации и запрограммированной гибели клеток. При анализе молекулярных основ развития ГПЭ относительная роль цитокинов остается пока неясной. Остаются непонятными и спорными многие аспекты сочетанной патологии матки, среди которых наибольший теоретический интерес и практическое значение имеют уточнение патогенеза, частоты, времени и причины их возникновения [6–8]. Все выше перечисленное и обуславливает необходимость настоящих исследований.

**Материал и методы исследований.** Объектом исследования стали 157 женщин репродуктивного возраста, которые были подразделены на клинические и контрольные группы. Клинические группы составили 112 женщин с ГПЭ, из них: 41 женщина – с простой неатипичной ГЭ; 30 женщин – со сложной неатипичной ГЭ; 28 – с простой атипичной ГЭ; 8 – со сложной атипичной ГЭ; 5 – с аденокарциномой. Контрольные группы составили 45 женщин, из которых: первую контрольную

группу составили 20 здоровых женщин; вторую – 25 женщин с синехиями полости матки без ГПЭ.

Методы исследования включали в себя определение содержания в плазме крови цитокинов, а именно, интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа на анализаторе “мультикан” наборами фирмы “Вектор-Бест” (Россия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программы “Statistica-6.0”.

**Результаты и обсуждение.** Как показали исследования (таблица 1), у женщин второй контрольной группы по сравнению с первой контрольной группой наблюдается незначительное, но достоверно значимое повышение концентрации в крови ИЛ-1 $\beta$  ( $P < 0,01$ ) и ИЛ-6 ( $P < 0,05$ ), а значение ИЛ-4 не достигает достоверных значений ( $P > 0,05$ ). Следовательно, даже при наличии синехии в полости матки без пролиферативных процессов в эндометрии у женщин происходит активация провоспалительных цитокинов.

В группе женщин с простой неатипичной ГПЭ по сравнению с первой контрольной группой

наблюдается достоверное повышение в плазме крови ИЛ-1 $\beta$  ( $P < 0,05$ ), ИЛ-6 ( $P < 0,001$ ) и снижение содержания ИЛ-4 ( $P < 0,05$ ) по сравнению с данными второй контрольной группы: повышение концентрации ИЛ-6 ( $P < 0,05$ ) и снижение ИЛ-4 ( $P < 0,05$ ). В группе женщин со сложной ГПЭ (аденоматоз без атипии) отмечается практически аналогичная картина в концентрации цитокинов, что и в предыдущей группе. Отличительной динамикой является большее повышение концентрации в крови ИЛ-6 ( $P < 0,001$ ) и дальнейшее снижение содержания ИЛ-4 ( $P < 0,01 - < 0,05$ ). При этом содержание ИЛ-6 уже превышает в 2 раза его содержание по сравнению с группой с простой ГПЭ. В группе женщин с простой атипической ГПЭ содержание ИЛ-1 $\beta$  достоверно выше как по сравнению с первой контрольной группой ( $P < 0,001$ ), так и со второй контрольной группой ( $P < 0,05$ ). Значение ИЛ-4 снижено по сравнению с данными контрольных групп ( $P < 0,01 - < 0,05$ ).

Содержание ИЛ-6 имеет тенденцию к дальнейшему повышению, оно в 10 раз превышает показатель первой контрольной группы ( $P < 0,01$ ) и в 4,5 раза – показатель второй контрольной группы ( $P < 0,01$ ). В группе женщин со сложной атипической ГПЭ (аденоматоз с атипией) концентрация ИЛ-1 $\beta$  существенно увеличилась по сравнению с контрольными показателями, а именно, в 9 раз ( $P < 0,01$ ) по сравнению с первым контрольным показателем и в 3 раза – со вторым ( $P < 0,01$ ). Значение ИЛ-4 не так существенно, но значимо имеет тенденцию к снижению относительно контрольных значений ( $P < 0,01 - < 0,05$ ). Значение ИЛ-6 осталось на уровне предыдущей группы и значимо выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ). В группе женщин с аденокарциномой значение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 существенно выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ), а ИЛ-4 в 3,5 раза ниже ( $P < 0,001 - < 0,01$ ).

Таким образом, исследования некоторых показателей цитокиновой системы при формировании ГПЭ у женщин показывает, что помимо нарушения регуляции пролиферативных процессов и дифференцировки иммунокомпетентных клеток происходит активация воспаления. Нарушение баланса между провоспалительными (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4) приводит к повышению пусковых механизмов и развитию ГПЭ. Одним из механизмов его развития является несоответствие ремиссии воспаления возможностям фагоцитарной системы, а также эндотоксиновой толерантности моноцитов. Вместе с гормонами и нейромедиаторами цитокины составляют основу языка химической сигнали-

зации, путем которой в многоклеточном организме регулируется морфогенез и регенерация тканей.

Активация ИЛ-1 $\beta$  запускает активацию ИЛ-8, увеличивающего хемотоксины моноцитов и нейтрофилов и выход ферментов из нейтрофилов, что вызывает системные реакции и делает ИЛ-1 $\beta$  важнейшим медиатором ответа острой фазы. Значительное повышение ИЛ-6 приводит к нарушению синтеза и секреции печенью так называемых белков острой фазы воспаления (важнейшие из них – С-реактивный белок, фибриноген, сывороточный амилоид А, гаптоглобин, антитрипсин, антихемотрипсин), что будет способствовать их пролиферации и дифференцировке в продуцирующие антитела плазматических клеток. Активация ИЛ-1 $\beta$  приводит к изменениям центральной нервной и эндокринной систем за счет активации системы “гипоталамус – гипофиз – надпочечники”, высвобождение гипоталамусом аргинин-вазопрессина.

Несмотря на существование механизмов “сдерживания” провоспалительной активности ИЛ-1 $\beta$ , при прогрессировании ГЭ его чрезмерная продукция вызывает разрастание и разрушение ткани, степень которого может превышать первоначальное повреждение и в этом случае продукция ИЛ-1 $\beta$  становится фактором, определяющим дальнейшее течение болезни.

Степень подъема уровня ИЛ-6, по всей видимости, соответствует тяжести пролиферации эндометрия. Поэтому определение содержания ИЛ-6 позволяет более точно судить о динамике гиперплазии, чем, допустим, белков острой фазы.

Снижение содержания в крови ИЛ-4 в исследуемых группах женщин с ГПЭ, свидетельствует о снижении и, возможно, истощении компенсаторных механизмов со стороны иммунной системы. Так как ИЛ-4 усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, секрецию иммуноглобулинов класса G, гуморальный иммунный ответ, включает синтез иммуноглобулинов класса E активированными  $\beta$ -лимфоцитами, стимулируя популяцию цитотоксичных Т-лимфоцитов. Активация ИЛ-4 подавляет освобождение цитокинов воспаления и простогландинов из активированных моноцитов, продукцию гамма-интерферона.

Вместе с тем надо принимать во внимание, что развитие ГПЭ возможно не только в результате повышенной пролиферации клеток, но и вследствие нарушения механизмов их запрограммированной гибели – апоптоза, в которой цитокиновая система играет важную роль. Вполне возможно, что угнетение процессов апоптоза происходит уже на стадии гиперпластических изменений в эндометрии и еще в большем их подавлении при

предраковых и раковых состояниях. Нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза, регулирующих в норме клеточный гомеостаз, может привести к неконтролируемому размножению клеток и ГЭ.

Таким образом, патогенез ГПЭ не ограничивается традиционной концепцией гиперэстрогении. По-видимому, патологическую трансформацию слизистой оболочки тела матки необходимо рассматривать как сложный биологический процесс, затрагивающий все звенья нейро-эндокринной регуляции организма женщины.

### *Литература*

1. *Баянова Л.Р.* Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе оптимальных методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Р. Баянова. М., 1997. 19 с.
2. *Бураев В.А.* Гиперплазия эутопического эндометрия: атипия и ангиогенез / В.А. Бураев, С.Э. Саркисов, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. 2007. № 5. С. 21–27.
3. *Дедов И.И.* Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М.: Медицина, 2000. 687 с.
4. *Кузнецова И.В.* Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. М., 2009. С. 13–20.
5. *Пацюк О.В.* Гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Оптимизация диагностики и терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Пацюк. Челябинск, 2004. 19 с.
6. *Сидорова И.С.* Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 5. С. 19–22.
7. *Ambros R.A.* Observation on tumor and metastatic suppressor gene status in endometrial carcinoma with particular emphasis on P 53 / R.A. Ambros, P.A. Vigna, V. Figge (et-al) // Cancer. 1994. Vol. 73. № 6. P. 1686–1692.
8. *Amezcuа C.A.* Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia / C.A. Amezcua, J.J. Lu, J.C. Felix // Gynec. Oncol. 2000. Vol. 79. P. 169–176.