

18. Wada T. Monitoring urinary levels of Monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis / T. Wada // *Kidney Int.* – 1996. – 49. – P. 761-767.
19. Walker Lucy S. K. CD4+ CD25+ Treg : divide and rule? / Lucy S. K. Walker // *Immunology.* – 2007. – Vol. 111, Issue 2. – P. 129-132.
20. Wang W. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases / W. Wang, V. Koka, H. Y. Lan // *Nephrology.* – 2005. – 10. – P. 48-56.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ MCP-1 И TGF- $\beta$ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

*Гайсенюк Ф.З., Дриянская В.Е., Багдасарова И.В.,  
Лавренчук О.В., Савченко В.С.,  
Степанова Н.М., Калініна Н.А.*

Исследованы уровни MCP-1 и TGF- $\beta$  в сыворотке крови больных острым и хроническим пиелонефритом.

том. Отмечено повышение этих цитокинов у пациентов обеих групп, выявлены особенности у детей и взрослых.

**Ключевые слова:** острый и хронический пиелонефрит, MCP-1, TGF- $\beta$ , дети и взрослые.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF MCP-1, TGF- $\beta$ IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

*Gaysenyuk F.Z., Driyanska V.E., Bagdasarova I.V.,  
Lavrenchuk O.V., Savchenko V.S.,  
Stepanova N.M., Kalinina N.A.*

The features of MCP-1, TGF- $\beta$  in blood of patients with acute and chronic pyelonephritis are shown. The increased of cytokine levels were noted in patients of both groups, peculiarities of this production in children and adults are defined.

**Key words:** acute and chronic pyelonephritis, MCP-1, TGF- $\beta$ , children and adults.

УДК: 618.15-007.62+618.177]-076.5+577.21

## ЛОКАЛЬНА ПРОДУКЦІЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ АСОЦІЙОВАНИМ З БЕЗПЛІДДЯМ

*КОВАЛЬ Г.Д., ПЕТЕЛІНА Л.П.*

Буковинський державний медичний університет  
Лікарня служби охорони здоров'я УМВС України в Чернівецькій області

Вступ. Зовнішній геніальний ендометріоз – це захворювання, що супроводжується формуванням вогнищ гетеротопічного ендометрію на очеревині, проліферацією ендотеліальних клітин та запальною реакцією. На сьогодні це захворювання має надзвичайно велике поширення та становить близько 176 млн. випадків у світі, вражаючи жінок репродуктивного віку. Ендометріоз спричиняє безпліддя у переважної більшості пацієнток і вважається другим за частотою серед чинників, що спричиняють порушення репродукції. [1,2,3,4]. При зовнішньому геніальному ендометріозі ендометріодні гетеротопії присутні в черевній порожнині, де, як відомо, зосереджена велика кількість елементів імунної системи, направлених на контроль гомеостазу. Однак, при ендометріозі спостерігається не тільки вихід маткового ендометрію в позаматковий простір, але і його розростання [5,6,7,8]. Такий ектопічний ріст ендометрію поза імунним наглядом може бути результатом взаємодії цілого ряду факторів як імунного так і неімунного походження. Зокрема, важливу роль в цьому процесі відіграє підвищена адгезивність ендометрію, зумовлена як гіперестрогенним

фоном, притаманним для ендометріозу, так і генетичною схильністю. За ендометріозу відмічається неспроможність імунних факторів здійснювати адекватну елімінацію ендометріодних гетеротопій як внаслідок факторів самої гетеротопії, що сприяють толерантності до них (власна тканина, зниження експресії класичних локусів HLA, маскування антигенів, підвищення експресії KIRs рецепторів, тощо), так і внаслідок порушення імунних механізмів (порушення функції макрофагів, дендритних клітин, кілерних клітин, експресії молекул адгезії, хемокінів, цитокінового балансу, тощо). Окрім вищеназваних патогенетичних факторів розвитку ендометріозу, не проминула наукову увагу проблема балансу цитокінів Th1/Th2 в перитонеальній рідині хворих з даним захворюванням як можливих маркерів його розвитку [8,9,10,11]. У світі проводилось досить багато досліджень продукції імунних медіаторів при ендометріозі, зокрема, більшість з них стосувалися системних рівнів цитокінів у сироватці крові. Однак, отримані дані є досить суперечливими і питання: «Ендометріоз є Th1 чи Th2 залежним захворюванням?» залишається актуальним [12,13,14,16,16]. Цікавість, власне,

до цитокінової регуляції розвитку ендометріозу та безпліддя диктується вимогами практичної медицини, так як до сьогодні не розроблені високоінформативні, неінвазивні методи діагностики цього захворювання, а цитокіни можуть служити серологічними маркерами ендометріозу та спричиненого ним безпліддя.

**Мета дослідження:** встановити особливості локальної продукції прозапальних цитокінів при ендометріозі асоційованому з безпліддям.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 52 жінки з зовнішнім геніальним ендометріозом та безпліддям віком від 18 до 43 років. Діагноз ендометріозу був встановлений під час діагностично-лікувальної лапароскопії та підтверджений гістологічним дослідженням. Причиною звернення всіх жінок в клініку було безпліддя (у 28 жінок – первинне та у 24 жінок – вторинне) впродовж більш ніж 2 років. Контрольну групу склали 26 практично здорових жінок віком від 21 до 44 років зі встановленим чоловічим фактором безпліддя у шлюбі. На момент дослідження пацієнтки обох груп не мали будь-якої патології з боку інших органів та систем та не приймали будь-яких ліків, що могло б вплинути на результати дослідження. Всі операції проводилися в інтервалі 14-20 днів менструального циклу. Перитонеальна рідина відбиралася під час проведення лапароскопії. Дослідження всіх цитокінів проводили імуноферментним методом на наборах фірми «Вектор Бест» виробництва Росія. Визначення ІЛ-2, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  проводили на приладі «STAT FAX 303 PLUS» а

ІЛ-1 $\beta$  – на приладі «TECAN SUNRISE». Всі отримані числові дані обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Past» з використанням критерію Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження вмісту прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині жінок, хворих на зовнішній геніальний ендометріоз асоційований з безпліддям продемонструвало достовірне підвищення в порівнянні з контролем рівнів ІЛ-2 (<0,001), ІФН- $\gamma$  (<0,05) та ФНП- $\alpha$  (<0,001) при недостовірній різниці для ІЛ-1 $\beta$  (>0,05). Найбільших змін зазнали рівні ІЛ-2 – при ендометріозі було виявлено його зростання аж в 37,72 рази, та рівні ФНП- $\alpha$  – зростання в 5,41 рази (табл. 1). Ми пояснюємо такі виражені зміни з боку ІЛ-2 підвищеною продукцією цього цитокіну активованими макрофагами (найвірогідніше М1) перитонеальної рідини у відповідь на розростання ендометріюїдної тканини та перерозподілом з сироватки крові (у попередніх дослідженнях було виявлено значне зниження цього цитокіну у сироватці крові). На нашу думку, значне зростання рівня ФНП- $\alpha$  в перитонеальній рідині зумовлене його безпосередніми прозапальними функціями та індуковане проліферацією ектопічного вогнища направлене на посилення елімінації ендометріюїдних гетеротопій, корелює з підвищеними рівнями в крові (показано в попередніх дослідженнях та корелює з даними літератури) та демонструє загальний прозапальний характер імунної відповіді при цьому захворюванні.

Таблиця 1

#### Вміст цитокінів у перитонеальній рідині хворих на зовнішній геніальний ендометріоз асоційований з безпліддям (M $\pm$ m)

№	Групи хворих	К-сть хворих (n)	ІФН- $\gamma$ пг/мл	ФНП- $\alpha$ пг/мл	ІЛ-1 $\beta$ пг/мл	ІЛ-2 пг/мл
1	Досліджувана група	52	42,6 $\pm$ 1,6	16,8 $\pm$ 0,6	20,4 $\pm$ 0,8	114,3 $\pm$ 2,7
2	Контрольна група	30	20,5 $\pm$ 0,5	3,1 $\pm$ 0,4	18,4 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,3
p			<0,05*	<0,001 **	>0,05*	<0,001**

Примітка: P відображає статистичну вірогідність різниці між показниками досліджуваної та контрольної груп. P<0,05 – \* та P<0,001 – \*\* - є достовірною різницею.

Таким чином, для ендометріозу асоційованого з безпліддям є характерним значний дисбаланс прозапальних цитокінів на локальному рівні, що пояснюється безпосередньою участю у місцевому запальному процесі, спричиненому ендометріозом.

#### ВИСНОВКИ

1. В перитонеальній рідині жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям відмічається суттєве збільшення ІЛ-2 - в 37,72 рази.
2. В перитонеальній рідині жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям відмічається суттєве збільшення ФНП- $\alpha$  - в 5,41 рази та збільшення рівня ІФН- $\gamma$ .

3. В перитонеальній рідині жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям не виявляється достовірної різниці рівня ІЛ-1β.
4. Дослідження рівня цитокінів в перитонеальній рідині може використовуватися в якості діагностичних маркерів ендометріозу асоційованого з безпліддям.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Пересада О.А.* Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза: учеб. пособие. – Минск: Бел. наука, 2001. – 274 с.
2. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.
3. *Герасимов А.М.* Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Вестник акуш. гин. – 2008. – №1. – С. 31–35.
4. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: МИА. 2008. – 176 с.
5. *Крутова В.А., Галустян С.А., Белкина Н.В.* Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – №2. – С. 46–49.
6. *Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Филиппова Е.С., Красильникова А.К.* Роль цитокинов перитонеальной жидкости в регуляции инвазивных свойств эндометриальных клеток при эндометриозе // Мать и Дитя в Кузбассе. -2011. – спец. выпуск №1. – С.304-309.
7. *Allaire C.* Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51, №3. – P. 164–168.
8. *Campo S., Campo V., Benagiano G.* Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 78, №12. –P. 956–960.
9. *Harada T., Iwabe T., Terakawa N.* Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76, №1. – P. 1–10.
10. *Iwabe T., Harada T., Terakawa N.* Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 19–25.
11. *Senapati S., Barnhart K.* Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol.54, №4. – P. 720–726.
12. *Demir B, Guven S, Guven ES, Atamer Y, Gul T.* Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility. Am J Reprod Immunol. 2009;62:261–267. [PubMed] та ін..

### РЕЗЮМЕ

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БЕСПЛОДИЕМ

*Коваль Г.Д., Петелина Л.П.*

Буковинский государственный медицинский университет  
Больница службы здравоохранения УМВД Украины  
в Черновицкой области

Эндометриоз занимает второе место среди причин женского бесплодия и ассоциируется с изменениями цитокиновой регуляции иммунного ответа. С целью определения роли провоспалительных цитокинов в системном и локальном иммунном ответе при эндометриозе связанным с бесплодием, была определена концентрация ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНО-α и ИЛ-6 в перитонеальной жидкости в 52 женщин с эндометриозом объединенным с бесплодием. Полученные результаты указывают на значительный рост в перитонеальной жидкости уровней ИЛ-2, ФНО-α и ИЛ-6 в сравнении с такими в сыворотке крови и контрольной группе и почти достоверные изменения уровня ИЛ-1β. Это свидетельствует о важной роли локальной продукции провоспалительных цитокинов при эндометриозе ассоциированном с бесплодием.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, провоспалительные цитокины, интерлейкины, сыворотка крови, перитонеальная жидкость.

### SUMMARY

#### LOCAL PRODUCTION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY

*Koval H.D., Petelina L.P.*

Bukovinian state medical university (Chernivtsy)  
Hospital Health Service of the Ministry of Internal Affairs  
in the Chernivtsi region

Abstract. Endometriosis is characterized by overgrowth of endometrial tissue beyond uterus and affects 2-15 % women of reproductive age and takes the 2nd place in infertility. Endometriosis is dishormonal immune-dependent diseases with genetic predisposition. Immune aspects of endometriosis are associated with dysfunction of cell and humoral factors of innate and adaptive immunity, especially cytokine dysbalance. There were investigated the levels of proinflammatory cytokines IL-1β, IL-2, TNF-α and IFN-γ in peritoneal fluid of 52 women with external genital endometriosis combined with infertility. There was revealed increase in peritoneal fluid levels IL-2, increase TNF-α and IFN-γ comparatively with control group and unreliable changes of IL-1β. The most changes were concerning IL-2 – its level increased in 37,72 times and TNF-α – its level increased in 5,41 times. This confirms a great role of local production of proinflammatory cytokines in development of endometriosis associated with infertility

**Key words:** endometriosis, infertility, proinflammatory cytokines, interleukins, peritoneal fluid.